

Nota Técnica 7001

Data de criação: 28/07/2020 11:55:37

Data de conclusão: 30/07/2020 11:57:35

Paciente

Idade:

44 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Mata/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

Macroglobulinemia de Waldenström

CID:

C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Eletroforese de proteínas séricas e urinárias, dosagem de IgM.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

RITUXIMABE

Via de administração:

INTRAVENOSA

Posologia:

Rituximabe 500 mg, 6 ampolas. Aplicar 500 mg intravenoso de 28/28 dias por 6 meses.

Rituximabe 100 mg, 12 ampolas. Aplicar 200 mg intravenoso de 28/28 dias por 6 meses.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

06 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

O SUS oferece diversos esquemas quimioterápicos que podem ser utilizados nos casos de MW, conforme códigos disponíveis na APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

RITUXIMABE

Laboratório:

CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA

Marca Comercial:

Truxima®

Apresentação:

RITUXIMABE - SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO - 500mg / 100mg

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

4.484,31

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti CD20, que é um antígeno de superfície de linfócitos B, frequentemente encontrado em neoplasias linfóides. Hoje já está incorporado ao tratamento quimioterápico de diversos subtipos de linfomas, como o Linfoma Não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B e linfoma folicular. Em bula, tem liberação para uso nesses dois subtipos de LNH e na leucemia linfocítica crônica.

A monoterapia com rituximabe no tratamento da MW está descrita como uma opção na literatura, especialmente nos casos oligossintomáticos, onde não se deseja agressividade e consequente toxicidade de um tratamento mais intenso em um momento de doença com poucas manifestações clínicas. Nesse sentido, considerando que a MW é uma doença incurável, onde se preconiza a melhora dos sintomas e da qualidade de vida, considera-se a realização de tratamentos menos intensivos com a intenção da melhora dos sintomas. A escolha do melhor esquema para cada caso depende da idade do paciente, da gravidade do quadro clínico apresentado, da elegibilidade para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas e das preferências do paciente e sua equipe assistente.

Em estudo publicado em 2002, não randomizado, que avaliou a resposta de 27 pacientes tratados com rituximabe em monoterapia para essa condição, observou-se uma resposta

parcial em 44% dos casos (IC 95% de 25,5-64,7), com mediana de tempo para resposta de 3,3 meses (2,2-7,1). A mediana de tempo para progressão da doença foi de 16 meses.(6) Outro estudo prospectivo de 2004 avaliou 52 pacientes tratados somente com rituximabe. Nesta avaliação, 44% dos pacientes atingiram uma resposta parcial após o tratamento (23 pacientes), a mediana de tempo para resposta também foi de 3 meses (2,1-7,5) e o tempo para progressão de doença foi de 13,8 meses para todos os pacientes (IC 95% 10,7 – 16,9). Como a mediana de seguimento dos pacientes foi de 31 meses, a mediana específica para progressão de doença naqueles pacientes considerados como respondedores não foi atingida, indicando maior benefício para aqueles que inicialmente responderam ao tratamento. (7).

Outro trabalho publicado em 2004 que incluiu pacientes com diagnóstico de MW avaliou a utilização do rituximabe em monoterapia em primeira e demais linhas de tratamento. Foram observados os seguintes resultados: 52,5% de resposta geral (IC 41,6-62,2), com 35,3% de resposta nos pacientes nunca tratados anteriormente vs 20% de resposta naqueles já previamente tratados. (8)

A utilização do rituximabe em monoterapia no tratamento da MW é particularmente útil em pacientes mais jovens, onde se procura evitar o uso de agentes alquilantes e análogos de nucleosídeos, classicamente utilizados no tratamento da MW, com vistas a não prejudicar a coleta de células tronco para possível transplante autólogo posterior (4). Consensos internacionais corroboram essa opção, como descrito no Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines, de 2016, e no Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (9,10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Ainda que as manifestações clínicas de doença no paciente em questão sejam relativamente poucas, elas evidenciam doença em progressão e indicam instituição de algum tratamento. Dentre os esquemas disponíveis, o uso do rituximabe em monoterapia pode ser considerado uma boa opção de acordo com a literatura disponível, pois tem relativamente baixa toxicidade associada e não agrega maior agressividade no tratamento nesse momento, considerando que o paciente tem 41 anos, perspectiva de retratamentos e talvez transplante autólogo de células tronco hematopoéticas ao longo da história natural da doença.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [Treon SP, Merlini G. Waldenström Macroglobulinemia and Lymphoplasmacytic Lymphoma. In: Hofmann R, editor. Hematology: basic principles and practice. Elsevier; 2013. pp. 1338–1349.](#)
2. [Ansell SM. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. In: Up to Date \[Internet\]. 26 Sep 2019 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestation-s-and-diagnosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?sectionName=Hyperviscosity%20syndrome&search=waldenstrom&topicRef=6654&anchor=H7&source=see_link#H2\]\(https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestation-s-and-diagnosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?sectionName=Hyperviscosity%20syndrome&search=waldenstrom&topicRef=6654&anchor=H7&source=see_link#H2\)](#)
3. [NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. In: NCCN Guidelines \[Internet\]. 15 Apr 2020 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\)](#)
4. [Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. In: Up to Date \[Internet\]. 23 Jun 2020 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?search=waldenstrom&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2#H4\]\(https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?search=waldenstrom&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2#H4\)](#)
5. [Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia \(WM\) and related disorders: IWM-7 consensus. Blood. 2014;124: 1404–1411.](#)
6. [Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20: 2327–2333.](#)
7. [Dimopoulos MA, Alexanian R, Gika D, Anagnostopoulos A, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab: prognostic factors for response and progression. Leuk Lymphoma. 2004;45: 2057–2061.](#)
8. [Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia \(WM\): an Eastern Cooperative Oncology Group Study \(E3A98\). Leuk Lymphoma. 2004;45: 2047–2055.](#)
9. [Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy \(mSMART\) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017;3: 1257–1265.](#)
10. [Leblond V, Kastiris E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128: 1321–1328.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O paciente em questão tem 41 anos de idade e recebeu o diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström, sendo a crioglobulinemia a principal manifestação clínica apresentada - doença dos vasos sanguíneos em que algumas imunoglobulinas (anticorpos) se tornam insolúveis nas partes do corpo onde a temperatura é menor que 36°C. Trabalhava como motorista e os sintomas da doença o afastaram das suas atividades laborais. Não apresenta

outros sintomas associados, como hemólise (destruição das hemáceas), hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço), adenomegalias periféricas ou sinais de hiperviscosidade sanguínea no momento. Para o caso em questão o rituximabe foi prescrito em monoterapia e como primeira linha, considerando que o paciente apresenta, neste momento, poucos sintomas associados à doença e pouca carga tumoral.

A Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin - Linfoma Linfoplasmacítico, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes (1). É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos, com predomínio no sexo masculino (2).

As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade (2). A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos, com sintomas como borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular isquêmico e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual (2).

O tratamento dessa patologia é quimioterápico para aqueles pacientes que são sintomáticos (1,3,4). Não existe um esquema padrão ou de primeira linha bem definido na literatura. Atualmente, podem ser utilizados diversos tratamentos com a adição de rituximabe; considerando as evidências terapêuticas disponíveis até o momento. Tendo em vista a raridade da doença, não estão disponíveis para avaliação muitos ensaios clínicos randomizados, estudos de maior tamanho ou melhor qualidade metodológica (3-5).